INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 47/02, 9/107, 9/52, 9/48, 9/22, 9/20, 9/14, 9/02

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/25950

(43) Internationales

Veröffentlichungsdatum:

29. August 1996 (29.08.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP96/00731

A1

(22) Internationales Anmeldedatum: 22. Februar 1996 (22.02.96)

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, Fl, JP, KR, MX, NO. PL, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Prioritätsdaten:

195 06 141.1

22. Februar 1995 (22.02.95)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; HOECHST Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHWERTFEGER, Fritz [DE/DE]; Rauenthaler Weg 32, D-60529 Frankfurt am Main (DE). ZIMMERMANN, Andreas (DE/DE); Im Durren Kopf 27a, D-64347 Griesheim (DE). KREMPEL, Harald [OE/DE]; Sandstrasse 67, D-64342 Seeheim-Jugenheim (DE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: USE OF INORGANIC AEROGELS IN PHARMACY

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON ANORGANISCHEN AEROGELEN IN DER PHARMAZIE

(57) Abstract

The invention pertains to the use of inorganic aerogels as adjuvant and/or carrier material for pharmaceutical active ingredients and/or preparations.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft die Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Tragermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Atmenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Osterreich	GE.	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	8 arbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	8elgien .	HU	Ungara	NZ.	Neusceland
BF	Burtina Faso	Œ	trland	PL	Polen
BG	Bulgarien	ΙT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benm	JP	Japan	RO	Rumlmien
BR	Brasilien	KE.	Kenya	RU	Russische Föderstion
BY	Belanus	KG	Kirginistan	SO	Sudan
CA	Kanada	KIP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR.	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	ΚZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	u	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Scnegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ.	Swatiland
CN	China	LK	Litzuen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad and Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estland	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	us	Vereinigte Staaten von Amerika
FL	Finaland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	мw	Malawi		

Beschreibung

Verwendung von anorganischen Aerogelen in der Pharmazie

Die Erfindung betrifft die Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.

Aerogele, insbesondere solche mit Porositäten über 60 % und Dichten unter 0,6 g/cm³, weisen eine äußerst geringe thermische Leitfähigkeit auf und finden deshalb Anwendung als Wärmeisolationsmaterial wie z.B. in der EP-A-0 171 722 beschrieben. Darüber hinaus ist die Verwendung von Aerogelen für Cerenkov-Detektoren aufgrund ihrer für Feststoffe sehr geringen Brechzahl bekannt. Weiterhin ist in der Literatur aufgrund der besonderen akustischen Impedanz der Aerogele eine mögliche Verwendung als Impedanzanpassung z.B. im Ultraschallbereich beschrieben.

Aerogele im weiteren Sinn, d.h. im Sinne von "Gel mit Luft als Dispersionsmittel", werden durch Trocknung eines geeigneten Gels hergestellt. Unter den Begriff "Aerogel" in diesem Sinne, fallen Aerogele im engeren Sinn, Xerogele und Kryogele. Dabei wird ein getrocknetes Gel als Aerogel im engeren Sinn bezeichnet, wenn die Flüssigkeit des Gels bei Temperaturen oberhalb der kritischen Temperatur und ausgehend von Drücken oberhalb des kritischen Druckes weitestgehend entfernt wird. Wird die Flüssigkeit des Gels dagegen unterkritisch, beispielsweise unter Bildung einer Flüssig-Dampf-Grenzphase entfernt, dann bezeichnet man das entstandene Gel als Xerogel.

Bei der Verwendung des Begriffs Aerogele in der vorliegenden Anmeldung handelt es sich um Aerogele im weiteren Sinn, d.h. im Sinn von "Gel mit Luft als Dispersionsmittel".

Darüber hinaus kann man die Aerogele grundsätzlich in anorganische und organische Aerogele unterteilen.

Anorganische Aerogele sind schon seit 1931 bekannt (S.S. Kistler, Nature 1931, 127, 741). Seitdem sind aus unterschiedlichsten Ausgangsmaterialien Aerogele dargestellt worden. Dabei konnten z.B. SiO₂-, Al₂O₃-, TiO₂-, ZrO₂-, SnO₂-, Li₂O-, CeO₂-, V₂O₅-Aerogele, und Mischungen aus diesen hergestellt werden (H.D. Gesser, P.C. Goswami, Chem. Rev. 1989, 89, 756ff). Seit einigen Jahren sind auch organische Aerogele aus unterschiedlichsten Ausgangsmaterialien, wie z.B. aus Melaminformaldehyd, bekannt (R.W. Pekala, J. Mater, Sci. 1989, 24, 3221).

Anorganische Aerogele können dabei auf unterschiedlichsten Wegen hergestellt werden.

Beispielsweise können SiO₂-Aerogele durch saure Hydrolyse und Kondensation von Tetraethylorthosilikat in Ethanol hergestellt werden. Dabei entsteht ein Gel, das durch überkritische Trocknung unter Erhaltung der Struktur getrocknet werden kann. Auf dieser Trocknungstechnik basierende Herstellungsverfahren sind z.B. aus der EP-A-O 396 076 oder der WO 92/03378 bekannt.

Eine Alternative bietet ein Verfahren zur unterkritischen Trocknung von SiO₂-Gelen, wenn diese vor der Trocknung mit einem chlorhaltigen Silylierungsmittel umgesetzt werden. Das SiO₂-Gel kann dabei beispielsweise durch saure Hydrolyse von Tetraalkoxysilanen in einem geeigneten organischen Lösungsmittel mittels Wasser erhalten werden. Nach Austausch des Lösungsmittels gegen ein geeignetes organisches Lösungsmittel wird in einem weiteren Schritt das erhaltene Gel mit einem Silylierungsmittel umgesetzt. Das dabei entstehende SiO₂-Gel kann anschließend aus einem organischen Lösungsmittel heraus an der Luft getrocknet werden. Damit können Aerogele mit Dichten unter 0,4 g/cm³ und Porositäten über 60 % erreicht werden.

Das auf dieser Trocknungstechnik basierende Herstellungsverfahren ist ausführlich in der WO 94/25149 beschrieben.

Die oben beschriebenen Gele können darüber hinaus vor der Trocknung in der alkohol-wäßrigen Lösung mit Tetraalkoxysilanen versetzt und gealtert werden, um die Gelnetzwerkstärke zu erhöhen, z.B. wie in der WO 92/20623 offenbart.

Ferner kann das SiO₂-Gel auch auf Basis von Wasserglas hergestellt werden. Das auf dieser Technik basierende Herstellungsverfahren ist aus der DE-A-43 42 548 bekannt.

In der deutschen Patentanmeldung 19502453.2 wird darüber hinaus die Verwendung von chlorfreien Silylierungsmitteln beschrieben.

Die durch überkritische Trocknung erhaltenen Aerogele sind, je nach dem speziell angewendeten Verfahren hydrophil oder kurzfristig hydrophob. Langfristig sind sie jedoch hydrophil.

Dies kann durch einen Hydrophobisierungsschritt während der überkritischen Trocknung vermieden werden. Ein solches Verfahren ist aus der EP-A-0 396 076 bekannt.

Unterkritisch getrocknete Aerogele sind bedingt durch ihr Herstellungsverfahren (Silylierung vor der Trocknung) dauerhaft hydrophob.

Die Verwendung von kolloidalem Silica in therapeutischen Kupfer-Zusammensetzungen ist beispielsweise aus der US-A-4,123,511 bekannt.

Ebenfalls bekannt ist die Verwendung von organischen Aerogelen in der Medizin (WO 95/01165).

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, nach neuen Anwendungen für Aerogele zu suchen.

Es wurde nun überraschend gefunden, daß anorganische Aerogele als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen geeignet sind.

Unter einem anorganischen Aerogel ist in der vorliegenden Anmeldung ein Aerogel zu verstehen, das auf der Basis von anorganischen Materialien hergestellt wurde.

Unter den Begriff "Aerogele auf der Basis von anorganischen Materialien" fallen insbesondere auch solche Aerogele die beispielsweise durch Silylierung modifiziert wurden.

Bevorzugt sind Aerogele überwiegend aus SiO₂, Al₂O₃, TiO₂, ZrO₂ oder Mischungen davon. Diese können, je nach Verwendung, hydrophile und/oder hydrophobe Oberflächengruppen (z.B. OH, OR, R) aufweisen. Die Herstellung von Aerogelen mit hydrophilen und/oder hydrophoben Oberflächengruppen kann dabei nach allen dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden. Besonders bevorzugt sind hydrophile oder hydrophobe SiO₂-haltige Aerogele, insbesondere SiO₂-Aerogele.

Darüber hinaus wurde überraschend gefunden, daß durch die Wahl eines geeigneten hydrophilen oder hydrophoben Aerogels entsprechende Stotfe, mit denen das Aerogel beladen wurde, beschleunigt bzw. verzögert freigesetzt werden können. Weiterhin können Aerogele als Dispergierungsmittel für Dispersionen von festen, flüssigen oder gasförmigen Stoffen in feste oder flüssige Medien eingesetzt werden. Darüber hinaus können mit hydrophilen und/oder hydrophoben Stoffen beladene hydrophile oder hydrophobe Aerogele problemlos in hydrophile und/oder hydrophobe, flüssige, halbfeste bzw. feste Medien eingearbeitet werden, insbesondere, um mit Hilfe von hydrophilen

Aerogelen hydrophobe (d.h. lipophile) Stoffe in flüssige und/oder halbfeste hydrophile Dispersionsmedien und mit Hilfe von hydrophoben Aerogelen hydrophile Stoffe in flüssige, hydrophobe Disperionsmedien einzutragen. Hydrophobe Aerogele beispielsweise, schwimmen auf hydrophilen, wäßrigen Medien auf, wodurch magensaftflotierende Arzneistoff-Trägersysteme möglich sind. Ferner können auch flüssige, hydrophile oder hydrophobe Stoffe in feste, frei rieselfähige Pulver oder Granulate überführt werden. Damit ist eine problemlose Verarbeitung z.B. zu Tabletten, Kapseln oder Zäpfchen möglich. Weiterhin ist mit entsprechenden Aerogelen auch die Herstellung von Lotionen, Cremes und Gelen mit und ohne Peeling-Effekt möglich. Stoffe im Sinne dieser Anwendungen sind in der Pharmazie verwendbare Stoffe, z.B. Arzneistoffe, Duftstoffe und Geschmackstoffe.

Die Erfindung wird im folgenden anhand von Ausführungsbeispielen näher beschrieben, ohne dadurch beschränkt zu werden.

Herstellungsbeispiele

8eispiel 1

Darstellung eines dauerhaft hydrophoben Aerogels

1 I einer Natriumwasserglaslösung (mit einem Gehalt von 7 Gew. % SiO₂ und einem Na₂O:SiO₂ Verhältnis von 1:3,3) wurde zusammen mit 0,5 I eines sauren lonenaustauscherharzes (Styroldivinylbenzolcopolymer mit Sulfonsäuregruppen, handelsüblich unter dem Namen *Duolite C20) gerührt, bis der pH-Wert der wäßrigen Lösung 2,3 war. Anschließend wurde das Ionenaustauscherharz abfiltriert und die wäßrige Lösung mit 1 molarer NaOH-Lösung auf einen pH-Wert von 5,0 eingestellt. Danach wurde das entstandene Gel noch 3 Stunden bei 85 °C gealtert und anschließend das Wasser mit 3 I Aceton gegen Aceton ausgetauscht. Anschließend wurde das acetonhaltige Gel mit Trimethylchlorsilan silyliert (5 Gew.-% Trimethylchlorsilan pro Gramm nasses Gel). Die Trocknung

des Gels erfolgte an Luft (3 Stunden bei 40°C, dann 2 Stunden bei 50°C und 12 Stunden bei 150°C).

Das so erhaltene, transparente Aerogel hatte eine Dichte von 0,15 g/cm³, seine spezifische Oberfläche nach BET lag bei 480 m²/g und es war dauerhaft hydrophob.

Beispiel 2

Darstellung eines hydrophilen Aerogels

Das in Beispiel 1 hergestellte, dauerhaft hydrophobe Aerogel wurde bei 600°C in einem leichten Luftstrom mittels einem Röhrenofen 1 Stunde pyrolysiert. Das erhaltene, transparente Aerogel hatte eine Dichte von 0,18 g/cm³, eine spezifische Oberfläche nach BET von 450 m²/g und war hydrophil.

Anwendungsbeispiele:

In den Anwendungsbeispielen werden hydrophile und hydrophobe Aerogele eingesetzt, wie sie gemäß den Herstellungsbeispielen 1 und 2 erhalten wurden.

Beispiel 1:

Benetzbarkeit von Aerogelen:

Aerogel	Hydrophil	Hydrophob
Aceton	+	+
Ethanol	+	+
Ethylacetat	+	+
n-Hexan	+	+
Methanol	+	+

+: Benetzung; -: keine Benetzung

Beispiel 2:

Wasseraufnahme von Aerogelen bei intensiver mechanischer Einarbeitung

	Wasseraufnahme (%)	Beschreibung
Aerogel hydrophil	bis 240	frei fließendes Pulver
	280	gelartige Konsistenz
	300	dünnflüssige Suspension
Aerogel hydrophob	bis 140	frei fließendes Pulver
	260	dickflüssige Paste
	320	viskose weiße Suspension

Beispiel 3:

Beladung von Aerogelen mit Na-Carboxyfluorescein:

5 g Aerogel werden mit 50 ml einer 1,5 %igen ethanolischen Na-Carboxyfluoresceinlösung versetzt und 2 Stunden lang gerührt. Nach Filtration wird der Rückstand bei Raumtemperatur unter Normaldruck getrocknet und das Produkt gesiebt. Man erhält ein frei fließendes Pulver.

Gehalt	an	Na-Carboxyfluorescein

Aerogel hydrophob 6,2 %
Aerogel hydrophob 5,7 %

d.h. mindestens 38 % der angebotenen Stoffmenge wird aufgenommen.

Beispiel 4:

Freigabe von Na-Carboxyfluorescein aus Aerogelen:

Freigabeapparatur: Paddle (USP)

Medium: Wasser 37°C

Freigabe

Zeit (min)	5	60	150
Aerogel hydrophil	51 %	80 %	n.b.
Aerogel hydrophob	13 %	18 %	38 %

Beispiel 5

Beladung von Aerogelen mit pharmazeutischen Wirkstoffen

Beladung durch Suspendieren des Trägers (Aerogel hydrophil / hydrophob) in einer Wirkstoff-Lösung und anschließendes Trocknen (Normaldruck oder reduzierter Druck) oder Aufbringen einer Wirkstoff-Lösung auf den trockenen Träger und anschließendes Nachtrocknen. Man erhält ein freifließendes Pulver.

- A) 1 g Aerogel vorlegen, 20 ml einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen Wirkstoffbeladung: 50 %
- B) 1 g Aerogel vorlegen, 2 ml einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel unter Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen, Wdh. bis zur gewünschten Beladung (z.B. viermal)

Wirkstoffbeladung: 33,3 %

C) 1 g Aerogel vorlegen, Zugabe einer 5 %igen Furosemid Lösung (Aceton) bis ein eben noch rieselfähiges Pulver entsteht, Nachtrocknen

(Normaldruck oder reduziertem Druck) Wirkstoffbeladung: 13,0 %

1 g Aerogel vorlegen, 15 ml einer 1,3 %igen Furosemid-Natrium Lösung D) (Aceton) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen

Wirkstoffbeladung: 16,6 %

- 1 g Aerogel vorlegen, 15 ml einer 1,3 %igen Penbutulolhemisulfat Lösung E١ (Methanol/Ethanol 1:1) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen Wirkstoffbeladung: 16,6 %
- 1 g Aerogel vorlegen, 20 ml einer 1 %igen Hoe 277* Lösung (Ethanol) F) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen Wirkstoffbeladung: 16,6 %
- Pyridin-2,4-dicarbonsāure-N,N,-(3-methoxy-propyl)amid (beschrieben in der EP-A-0 409 119)
- 1 g Aerogel vorlegen, 13,5 ml einer 0,75 %igen Methylprednisolon G) Lösung (Ethanoi) unter Rühren zugeben, Lösungsmittel bei Normaldruck und bei Raumtemperatur abdampfen lassen Wirkstoffbeladung: 9,1 %

Beispiel 6

Freisetzung von pharmazeutischen Wirkstoffen aus Aerogelen

Freisetzung von Methylprednisolon aus hydrophobem Aerogel A)

Beladung:

9,1 % Methylprednisolon

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium:

Salzsäure 0,1 N

Zeit (min)	Freisetzung Methylprednisolon	Freisetzung Methylprednisolon
	Reinsubstanz (%)	aus hydrophobem Aerogel (%)
15	18,8	16,8
120	84,1	41,1
480	91,5	58,7
1440	92,3	77,2

Freisetzung von Methylprednisolon aus Aerogelen B)

8eladung:

9,1 % Methylprednisolon

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium:

Phosphatpuffer pH 7,5

Zeit (min)	Freisetzung	Freisetzung	Freisetzung
	Methylprednisolon	Methylprednisolon	Methylprednisolon
	Reinsubstanz (%)	aus hydrophilem	aus hydrophobem
		Aerogel %	Aerogel %
3	3,9	56,5	1,6
6	12,5	68,2	3,1
15	33,2	75,3	6,5
30	53,9	78,6	11,6

Freisetzung von Hoe 277 aus Aerogelen C)

8eladung:

16,6 % Hoe 277

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium:

Salzsäure 0,1 N

Zeit (min)	Freisetzung HOE 277	Freisetzung HOE 277	
	aus hydrophilem	aus hydrophobem	
	Aerogel (%)	Aerogel (%)	
6	94,3	20,8	
15	94,3	24,9	
30	94,8	28,9	

Freisetzung von Furosemid aus Aerogelen D)

Beladung:

50 % Furosemid

Freigabemethode: Blattrührermethode DAB 10

Medium:

Wasser

Zeit (min)	Freisetzung Furosemid	Freisetzung Furosemid	
	Reinsubstanz (%)	aus hydrophobem Aerogel (%)	
3	8,7	2,3	
6	15,7	2,7	
15	29,9	5,5	
30	49,5	9,0	

Beispiel 7:

Herstellung von Aerogei Tabletten:

Rezeptur:	mikrokrist. Cellulose	1 Teil
	Maisstärke	1 Teil
	Mg-stearat	0,01 Teile
	Aerogel*	0,05 Teile

^{*:} Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil bzw. hydrophob)

Verfahren: Mischen der Komponenten und anschließend Direkttablettierung mit einer Tabletten-Exzenterpresse zu runden, biplanaren Tabletten (Ø 6 mm) mit einer Masse von 100 mg und einer radialen Durckfestigkeit von 50 und 100 N.

Es lassen sich sowohl mit hydrophilen als auch mit hydrophoben Aerogelen problemios Tabletten herstellen.

Beispiel 8:

Herstellung von Aerogel Kapseln:

Rezeptur:

Aerogel*

2 Teile

Lactose 1 H₂O D 80**

98 Teile

- *: Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil bzw. hydrophob)
- **: Fa. Meggle, Wasserburg

Verfahren: Handabfüllung

Es werden sowohl mit hydrophilen als auch mit hydrophoben Aerogelen freifließende Pulver erhalten, die sich problemlos in Kapseln abfüllen lassen.

Beispiel 9 (a, b, c und d):

Herstellung von hydrophilen bzw. hydrophoben Aerogel Zäpfchen:

Rezeptur:

Aerogel*

2 Teile

Witepsol**

98 Teile

^{*:} Na-Carboxyfluorescein haltige Aerogele aus Bsp. 3 (hydrophil (a, b) bzw, hydrophob (c, d))

**: Witepsol H 12 (a, c) bzw. Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten

Verfahren: Schmelzgießverfahren

Die hydrophilen bzw. hydrophoben Aerogele lassen sich ohne Schwierigkeiten in die beiden Zäpfchengrundlagen einarbeiten.

Beispiel 10 (a, b, c und d):

Herstellung von wasserhaltigen Aerogel Zäpfchen:

Rezeptur:

Aerogel*

1 Teil

Fluorescein-Natrium Lsg. 1,5 %ig

1 Teil

Witepsol**

98 Teile

- *: Aerogele (hydrophil (a, b) bzw. hydrophob (c, d))
- **: Witepsol H 12 (a, c) bzw. Witepsol W 45 (b, d), Hüls AG, Witten

Verfahren: Schmelzgießverfahren

Die wäßrige Phase läßt sich ohne Schwierigkeiten in die beiden Zäpfchengrundlagen einarbeiten.

Beispiel 11:

Herstellung einer Aerogel Lotion:

Rezeptur:

Aerogel	4,41 g
Propylenglykol	8,82 g
Polysorbat 60	4,41 g
Polysorbat 65	4,41 g
Paraffinöl, dünnflüssig	13,24 g
Polyacrylsäure	0,22 g

Natronlauge 1 N	0,88 g
Editinsäure, Tetranatrium Salz Dihydrat	0,09 g
Methyl-4-hydroxybenzoat	0,10 g
Propyl-4-hydroxybenzoat	0,01 g
Wasser	63,41 g

Es entsteht, sowohl mit dem hydrophilen, als auch mit dem hydrophoben Aerogel eine weiße homogene Milch mit Peeling Effekt.

Beispiel 12 (a und b):

Herstellung von aerogelhaltigen Gelen

Rezeptur:	Aerogel*	11,0 g	
	Miglyol 812	99,0 g	

^{*:} Aerogele (hydrophil (a) bzw. hydrophob (b))

Es entstehen klare bzw. schwach opaleszente Gele mit Peeling-Effekt.

Beispiel 13:

Beladung von hydrophilem bzw. hydrophobem Aerogel mit lipophilen Stoffen

Rezeptur:	Aerogel	3 g
	Sudanrot	0,5 g
	Isopropanol	80 a

Sudanrot wird in Isopropanol gelöst und mit dem entsprechenden Aerogel 2 Stunden lang gerührt. Nach Abtrennung der überschüssigen, flüssigen Phase wird das Aerogel bei Raumtemperatur und Normaldruck getrocknet. Man erhält ein freifließendes sudanrothaltiges Pulver.

-					-		
ж	۵ί	c	n	10	- 1	Δ	٠
	σ.	•	v		1	┱	•

Dispergieren von lipophilen Stoffen in hydrophilen Medien

A) Aerogel hydrophil mit Sudanrot

1 Teil

Wasser

99 Teile

Man erhält eine homogene rote Suspension. Eine Agglomeration von Partikeln wird nicht beobachtet.

B) (Vergleichsbeispiel)

Sudanrot

0,1 Teile

Wasser

99 Teile

Es findet auch nach intensivem Schütteln keine Benetzung oder Dispergierung von Sudanrot in Wasser statt. Das Produkt agglomeriert stark.

C) Aeragel, hydrophob mit Sudanrot

1 Teil

Wasser

99 Teile

Man erhält eine homogene Verteilung des sudanfothaltigen Aerogels an der Oberfläche des Wassers, ohne daß Agglomerate auftreten.

Beispiel 15:

Beladung von Aerogel mit hydrophilen Stoffen

hydrophob hydrophil

Rezeptur:

Aerogel

1 Teil

1 Teil

Wasser

1,4 Teile

2 Teile

Wassergehalt (%) 58

66

Nach intensivem Verreiben erhält man ein homogenes freifließendes Pulver.

Beispiel 16:

Dispergieren von hydrophilen Stoffen in hydrophoben Medien

A) Aerogel (wasserhaltig)

1 Teil

(hydrophil bzw. hydrophob)

Sesamöl

50 Teile

Man erhält unter leichtem Rühren eine homogene, wasserhaltige Suspension. Wasserabscheidungen sind auch nach 24 Stunden nicht beobachtbar.

B) Wasser

0,1 Teile

Sesamöl

50 Teile

Auch unter starkem Rühren ist keine homogene Verteilung des Wassers (hydrophiler Modellstoff) in Sesamöl möglich. Nach kurzer Zeit aggregieren dispergierte Wassertröpfchen. Es besteht immer eine deutliche Phasentrennung.

Beispiel 17:

Herstellung von hydrophilen Aerogel-Zäpfehen mit eingeschlossener hydrophiler Phase

Rezeptur:

Aerogel hydrophil

1 Teil

Fluorescein Na Lsg. 1,5 %ig

2 Teile

Nach Verreiben erhält man ein freifließendes Pulver, das bis zu einem Anteil von 33 % (≜ 22 % hydrophiler Phase) problemlos und homogen in

WO 96/25950 PCT/EP96/00731

17

aufgeschmolzene Zäpfchengrundmassen (Witepsol H 12 bzw. W 45) einarbeitbar ist. Es tritt keine hydrophile Phase aus den Zäpfchen aus. Witepsol H 12 Zäpfchen mit 5 % Natrium-Fluorescein-Lösung (1,5 %ig) sind hingegen inhomogen. Die hydrophile Phase tritt aus dem Zäpfchen aus.

Patentansprüche:

- Verwendung von anorganischen Aerogelen als Hilfsstoff und/oder Trägermaterial für pharmazeutische Wirkstoffe und/oder Zubereitungen.
- Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutischer Hilfsstoff für feste, halbfeste und/oder flüssige orale Zubereitungen.
- 3. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutischer Hilfsstoff für topische Zubereitungen.
- 4. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 3 für Zubereitungen zur dermalen, vaginalen, rektalen und oromucosalen Applikation.
- Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 1 als pharmazeutisches Trägermaterial zur beschleunigten, kontrollierten und/oder retardierten Freisetzung von Arzneistoffen.
- 6. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 5 für magensaftflotierende Arzneiformen.
- 7. Verwendung von Aerogelen gemäß Anspruch 5 oder 6 zur Verarbeitung von flüssigen Arzneistoffen.
- 8. Verwendung von Aerogelen gemäß mindestens einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß Aerogel-Partikel mit Porositäten über 60 % und Dichten unter 0,6 g/cm³ eingesetzt werden.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Enternations plication No PCT/EP 96/00731

A CLASS	SIFICATION OF SUBJECT	14 A TTCD		, <u>,</u> ,		
IPC 6	A61K47/02 A61K9/20	A61K9/107	A61K9/! A61K9/	52 A61K9/48 92	A61K9	/22
According	to International Pages (7	-6				
	to International Patent Class S SEARCHED	rication (IPC) of to h	oth national clas	mication and IPC		
Minimum	documentation searched (cla	ussification system folio	owed by classific	:ation symbols)		
IPC 6	A61K					
Documenta	shon searched other than mu	I THIR documentance	10 the energy of	it such documents are include		
	on see and general glass that	aniam documentation	to the extent (M	it such documents are include	d in the fields sear	ched
Electronic d	late base consulted during th	e international search	(name of data b	ase and, where practical, sear	ch terms used)	
C. DOCUM	IENTS CONSIDERED TO	BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with		roonate, of the	relevant nassaws		Balancet to all my No
						Relevant to claim No.
Х	DE,A,26 52 1	63 (KB KOCKL	MS CHEMI	CAL AB &		1-7
[CO) 12 Janua see page 14,	ry 1978	1 - 2200	16		
	paragraph 2;	examples 5,	6 page	10,	-	:
x	US,A,4 185 0	B8 (WAGNER A	RTHUR E	22		1-B
	January 1980					1-6
ļ	see column 2	, line 1-11;	example	s 5,6		
Х	EP,A,O 163 1 December 198	78 (BEECHAM	GROUP PL	C) 4		1-8
	see page 1, claim 2	paragraph 5	- page 2	, line 9;		
				-/		
ľ						
X Furth	er documents are listed in th	C CODDONATION of how		[V] p		
			<u> </u>	X Patent family mem	pers are listed in a	
	gones of ated documents :			"T" later document publishe	ed after the interna	annal filing date
conside	nt defining the general state red to be of particular releva	ruce		or priority date and no cited to understand the	of in conflict with i principle or theor	he application but ly underlying the
E" cartier d filing da	ocument but published on or ste	r after the international	1	"X" document of paracular	relevance; the da	imed invention
I.* documer which is	nt which may throw doubts or cited to establish the public	in priority claim(s) or		cannot be considered to	rovel or cannot be	considered to
CARGOD	or other special reason (as a nt referring to an oral disclo-	pecified)		 Y document of particular cannot be considered t 	o involve an inver	iave step when the
OUICE III	CAINS			ments, such combined	with one or more	other such docu-
P" document later that	nt published prior to the intending the priority date claimed	mational filing date bu	ıt	in the art. 'A' document member of the		
ate of the a	ental completion of the inter	national search		Date of mailing of the	·····	
27	Јипе 1996					26.07.96
eme and ma	uling address of the ISA			A uthon zed officer		
	European Patent Office, in NL - 2210 HV Rijswijk		2			
	Tel. (* 31-70) 340-2040, 1 Fax: (* 31-70) 340-3016	ľx. 31 651 cpo ná,		Klaver, J		

International atenzeichen PCT/EP 96/00731

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES 1PK 6 A61K47/02 A61K9/107 A61K9/52 A61K9/48 A61K9/22 A61K9/20 A61K9/14 A61K9/02 Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK B. RECHERCHIERTE GEBIETE Recherchierter Mindestprufstoff (Klassifikaponssystem und Klassifikaponssymbole) 1PK 6 A61K Recherchierte aber nicht zum Mindestprufstoff gehorende Veroffentlichungen, soweis diese unter die recherchierten Gebiete fallen Wahrend der internationalen Recherche konntitierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evil. verwendete Suchberniffe) C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veroffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betz, Anspruch Nr. Х DE,A,26 52 163 (KB KOCKUMS CHEMICAL AB & 1-7 CO) 12.Januar 1978 siehe Seite 14, Absatz 3 - Seite 16, Absatz 2: Beispiele 5.6 US.A.4 185 D88 (WAGNER ARTHUR F) 22. Januar Х 1-8 siehe Spalte 2, Zeile 1-11; Beispiele 5,6 Χ EP,A,O 163 178 (BEECHAM GROUP PLC) 1-8 4.Dezember 1985 siehe Seite 1, Absatz 5 - Seite 2, Zeile 9: Anspruch 2 -/--Weitere Veroffentlichungen und der Fortsetzung von Feld C zu Siehe Anhang Patentfamilte Besondere Kategorien von angegebenen Veroffentlichungen Spatere Veroffentlichung, die nach dem internationalen Anmeidedatum oder dem Priontalisdatum veröffentlicht worden ist und mit der Veroffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist Anmeldung nicht kollidiere, sondern nur zum Verstandrus des der hrindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie engegeben ist E' alteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veroffentlicht worden ist X. Veroffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfind kann allein aufgrund dieser Veroffentlichung nicht als neu oder auf erfindenischer Tängkeit beruhend betrachtet werden. Veroffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritaleanspruch zweifelhaft er-scheinen zu tassen, oder durch die das Veroffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenberieht genannten Veroffentlichung belegt werden Veroffentlichung von beronderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung soil oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie cann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit berührend betrachtet werden, wenn die Veroffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veroffentlichungen dieser Kategone in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahellegend ist ausgefuhrt) O Veroffentlichung, die sich auf eine mundliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht. P Veroffentlichung, die vor den internationalen Anneidedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veroffentlicht worden ist. '&' Veroffentlichung, die Mitglied derseihen Patentfamilie ist Datum des Abschlusses der internationalen Recherche Absendedatum des internationalen Recherchenberichts **26**.07.96 27.Juni 1996 Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehorde Bevollmachtigter Bediensteter Europaisches Patentamit, P.B. 5818 Patentiaan 2 VL - 2280 HV Ripswijk Tel. (* 31-70) 340-2040, Tx. 31-651 epo ni, Klaver, J

Fax: (- 31-70) 340-3016

International kumzeichen
PCT/EP 96/00731

alegone'	Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGE. Bezeichnung der Verolfendichung, sowist erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile Betr. Anspruch Nr.				
"refaute.					
	OATABASE WPI Section Ch, Week 9411 Section Ch, Week 9411	1-8			
	Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B07, AN 94-089171 XP002006862				
	& JP,A,06 040 714 (SHIONOG1 & CO LTO) , 15.Februar 1994 siehe Zusammenfassung				
(US.A.4 123 511 (HEINTZE YORK) 31.0ktober	1-8			
	in der Anmeldung erwähnt siehe Beispiele 1,2				
X	US,A,4 411 885 (8ARELS RONALD R ET AL) 25.0ktober 1983 siehe Tabelle I	1-8			
х	EP.A.O 255 000 (GRACE W R & CO) 3.Februar	1-8			
	1988 siehe Seite 2, Zeile 48 - Seite 3, Zeile 15				
A	WO,A,95 01165 (HOLMES MICHAEL JOHN; NYCOMED IMAGING A S (NO); BERG ARNE (NO); ORO) 12.Januar 1995 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Ookument	1-8			

Internationa. .ktenzeichen
PCT/EP 96/99731

		101/27 34/00/31		
Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veroffentlichung	Mitglied(er) der Palentfamilie	Datum der Veroffentlichung	
DE-A-2652163	12-01-78	SE-8- 421042	23-11-81	
	•	AR-A- 221686	13-03-81	
		AU-8- 2611177	21-12-78	
		8E-A- 848892	16-03-77	
	•	CA-A- 1080500	01-07-80	
		FR-A,8 2356430	27-01-78	
		G8-A- 1572718	30-07-80	
		JP-A- 53003512	13-01-78	
		LU-A- 76238	23-05-77	
		NL-A- 7613404	02-01-78	
••••••••••••		SE-A- 7607389	30-12-77	
U5-A-4185088	22 - 01 - 80	AT-8- 363173	10-07-81	
		AU-8- 518127	17-09-81	
		AU-8- 3309978	1 6- 08-79	
		8E-A- 863930	14-08-78	
		CA-A- 1109395	22-09-81	
		CH-A- 636012	13-05-83	
		DE-A- 2806707	24-08-78	
		FR-A,8 2381079	15-09-78	
		G8-A- 1567294	14-05-80	
		JP-A- 53102958	07-09-78	
		LU-A- 79071 NL-A- 7801240	28-09-78	
		NL-A- 7801240 5E-8- 433170	21-08-78	
•		5E-A- 7801242	14-05-84 17-08-78	
		JE-N- /001242	17-00-70	
EP-A-0163178	04-12-85	AU-8- 589561	19-10-89	
		AU-8- 4280085	28-11-85	
	•	CA-A- 1255222	06-06-89	
		JP-8- 7072128	02-08-95	
		JP-A- 60258113	20-12-85	
		U5-A- 4859709	22-08-89	
		U5-A- 4719228	12-01-88	
U5-A-4123511	31-10-78	KEINE		
US-A-4411885	25-10-83	U5-A- 4292304	29-09-81	
EP-A-0255000	03-02-88	AU-8- 598006	14-06-90	

PCT/EP 96/00731

Im Recherchenbericht ngeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veroffendichung 28-01-88 09-06-92 22-02-88
EP-A-0255000		AU-8- 7599287 CA-A- 1302895 JP-A- 63040716		
WO-A-9501165	12-01-95	AU-B- EP-A- NO-A-	7006794 0707474 955361	24-01-95 24-04-96 2 0- 02-96